Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu München
(Direktor: Prof. Dr. Magnus)

Der Leberechinokokkus unter besonderer Berücksichtigung der Komplementbindungsmethode.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johann Maier
Wasserburg a. Inn

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu München
(Direktor: Prof. Dr. Magnus)

Der Leberechinokokkus unter besonderer Berücksichtigung der Komplementbindungsmethode.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johann Maier
Wasserburg a. Inn

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Prof. Dr. *Magnus*

Tag der mündlichen Prüfung:
23. Oktober 1939

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

I. Allgemeines über den Echinokokkus.

1. Geschichtliches.

Die Echinokokken waren schon im Altertum den Aerzten bekannt als Wassercysten, deren Platzen den Tod des Menschen herbeiführen kann (Hippokrates). Ihre tierische Natur wurde aber erst in der zweiten Hälfte des XVIII. Jahrhunderts erkannt (Pallas 1760), und der um die Helminthologie so verdiente Pfarrer Goeze in Quedlinburg beschrieb 1782 die Skolezes als wirklichen Bandwurmkopf mit Sauggruben und Hakenapparat. Doch dauerte es noch bis 1852, ehe man fand, daß der Hülsenwurm der Schlachttiere die Finne eines kleinen Hundebandwurms sei. *v. Siebold* gebührt dies Verdienst. Er konnte die „Taenia echinokokkus *v. Siebold*" durch Verfütterung von Schafechinokokken im Hundedarm heranzüchten.

Zeller 1854 und *Virchow* 1885 stellten dann fest, daß auch die bis dahin als Gallertkrebs der Leber angesprochene Geschwulst parasitären Ursprungs sei, indem sie die Köpfchen in den Bläschen nachwiesen.

2. Echinokokkusarten und geographische Verbreitung.

Das Finnenstadium der zu den Bandwürmern zählenden Taenia echinokokkus bezeichnen wir mit Echinokokkus. Zur Echinokokkenkrankheit kommt es, wenn in den Organen und Geweben des Menschen oder anch der Tiere Finnen obengenannter Art zur Entwicklung gelangen.

Man muß zwei Arten des Echinokokkus voneinander trennen, die sich durch morphologische Besonderheiten, durch die Verschiedenheit der von ihnen hervorgerufenen Krankheitserscheinungen und durch ihre geographische Verbreitung unterscheiden:

1. den unilokulären, zystischen, hydatidösen, einkammerigen Echinokokkus und
2. den multilokulären, alveolären, vielkammerigen Echinokokkus.

In gewissen Ländern und Gegenden ist die Echinokokkenkrankheit sehr verbreitet und endemisch. Anderswo kommt sie sporadisch vor, an wieder anderen Stellen wurde noch niemals diese Erkrankung beobachtet. Dort, wo viel Viehzucht betrieben wird, und wo gleichzeitig der Hund beliebtes Haustier ist, wird die Erkrankung entsprechend ihrem Infektionsgang besonders häufig auftreten.

Der unilokuläre Echinokokkus findet sich in außereuropäischen Ländern vor allem in Australien und in Argentinien, während er in Island auf Grund ganz energischer Gegenmaßnahmen stark im Rückgang begriffen ist. Außer Argentinien melden auch andere südamerikanische Staaten viele Erkrankungen, so Paraguay und Uruguay. Im nördlichen Afrika, in Marokko, Aegypten und Algier, desgleichen in Ostsibirien ist die Erkrankung ebenfalls häufig.

In europäischen, außerdeutschen Ländern finden sich die größten Echinokokkusherde in Dalmatien, in Holland (Provinz Friesland), Italien (Sardinien, Sizilien, Gegend um Neapel), Nordschweden, Griechenland, Spanien und im südlichen Rußland (Krim, Kaukasus).

In Deutschland sind Haupterkrankungsherde Mecklenburg und Pommern.

Auf Grund statistischer Erhebungen und seiner eigenen Erfahrungen weist *Posselt* darauf hin, daß ein vollkommen getrenntes Vorkommen beider Echinokokkusarten, ein fast völliges Ausschließungsverhältnis in den typischen Gegenden des zystischen Echinokokkus gegenüber dem Echinokokkus alveolaris anzunehmen ist. Das eigentliche Verbreitungsgebiet des Echinokokkus alveolaris stellen Süddeutschland, die Schweiz (Gebiete südlich des Bodensees) und Rußland (Moskau und Kasan).

In Süddeutschland sind es besonders Württemberg, Oberbayern, Schwaben, Tirol, Kärnten, Steiermark und Mittelfranken, die ein häufiges Vorkommen und ein herdweises Befallensein bestimmter Kreise, wie z. B. der Gegend um Memmingen erkennen lassen. Diese Feststellung ist deshalb von Interesse, weil auch die angeführten Fälle fast sämtlich aus den genannten Gegenden stammten.

3. Alter der Echinokokkenkranken.

Hinsichtlich des Alters der Kranken ist bekannt, daß der Echinokokkus cysticus häufig im frühesten Kindesalter und in der Jugend, der alveoläre Echinokokkus erst jenseits der Pubertätsjahre, in der Regel sogar erst zwischen dem 30. und 55. Lebensjahr beobachtet wird. *Posselt* schreibt 1928, daß in einer großen Sammelforschung das 19. Jahr als das jüngste Lebensalter festgestellt worden sei. Es ist deshalb bemerkenswert, daß der eine der sämtlich angeführten histologisch nachgewiesenen Fälle ein erst 13 Jahre alter Knabe war und bei einem weiteren es sich um ein 22 Jahre altes Mädchen handelte.

4. Infektionsvorgang.

Mit dem Echinokokkus infiziert sich der Mensch, das Schaf und das Rind, auch das Schwein, durch Verschlucken der Eier bzw. der

Onkosphären des Bandwurmes, der im geschlechtsreifen Zustand im Dünndarm des Hundes schmarotzt. Unter den Onkosphären versteht man die Embryonen mit den drei Häkchenpaaren.

Seltener lebt die Taenia echinokokkus im Verdauungskanal des Wolfes, des Schakals oder der Katze. Durch Fressen finnenhaltiger, roher Organteile infizierten Viehes erwerben diese Tiere den Bandwurm. Mit dem Hundekot gelangen die reifen Endglieder des Parasiten ins Freie. Die Entwicklung der Onkosphären geht dann im Magendarmkanal eines Zwischenwirtes weiter. Der meistbeschriebene Weg des infektiösen Materials ist der, daß auf durch Hundekot verunreinigten Weideplätzen Rinder oder Schafe, die mit zahlreichen Onkosphären gefüllten Proglottiden zusammen mit dem Futter aufnehmen. Der Mensch erwirbt den Echinokokkus direkt durch zu enges Zusammenleben mit den bandwurmtragenden Hunden. Durch heftigen Juckreiz häufig gequält, zerbeißt der Hund die Endglieder der Taenie und zerstreut die Onkosphären über sein ganzes Fell, oder er trägt die Eier unter seiner Zunge. Streichelt nun ein Mensch das Fell eines infizierten Hundes, küßt ihn oder läßt er sich Hände oder Gesicht belecken, dann geraten mit Leichtigkeit Onkosphären an Hände und Mund und weiter in den Darm. Die indirekte Infektion kann durch verunreinigte Milch erfolgen, derart etwa, daß die Euter von Kühen, die auf mit Hundekot beschmutzten Weiden lagern, mit infektiösem Material beladen werden. Die Unsitte, Hunden im Eßgeschirr Futter vorzusetzen, welches dann wieder benutzt wird, kann zur Infektion führen. An eine Uebertragung durch roh genossenes, infiziertes, mangelhaft gesäubertes Obst und Gemüse ist zu denken. Für Australien nehmen *Thomas* und *von Lendenfeld* die primitive Wasserversorgung als Ursache der häufigen Echinokokkenerkrankung an. In wasserarmen Gegenden benutzen Menschen, Schafe und Hunde vielfach das gleiche Wasserloch als Trinkwasserquelle.

Die unmittelbare Aufnahme des infektiösen Materials erfolgt ausnahmlos durch den Verdauungskanal. Gelangen nun Proglottiden mit ihren 500—4000 Eiern auf irgendeine Weise in den Magen eines Menschen oder Tieres, so wird entweder hier oder im Dünndarm ihre Eihülle oder Schale aufgelöst, die Embryonen, die mit drei beweglichen Häkchenpaaren versehen sind, werden frei und bohren sich mit Hilfe ihrer Haken in die Darmwand ein. Von hier gelangen sie in die Darmvenen und von da in die Pfortader und in die Leber. Gelingt es ihnen nun auf Grund ihrer aktiven Beweglichkeit und Körperveränderlichkeit das Kapillarnetz der Leber zu überwinden, so kommen sie in die Lunge. Ist ein offenes Foramen ovale vorhanden, so können sie direkt aus dem rechten Herzen in den großen

Kreislauf kommen, und von hier mit dem Blutstrom in die übrigen Organe verschleppt werden. Verschiedene Autoren halten die Verbreitung innerhalb des menschlichen Körpers auf dem Blut- und auf dem Lymphwege für möglich. *Leuckart* und *Dévé* erbrachten durch das Tierexperiment und pathologisch-anatomisch den Beweis für die Verbreitung auf dem Blutwege. So ist es auch zu erklären, daß die Echinokokken der Leber und der Lunge am häufigsten sind. *Becker* gibt sie mit 80% an; auf Peritoneum, Netz, Bauchhöhle und kleines Becken kommen nach seiner Angabe zusammen 8,8%, auf die Muskeln 6%, Milz 3,3% und auf die Nieren 2,3% sämtlicher Echinokokkenerkrankungen. Aeußerst selten sind die Knochen erkrankt, in 1—1,5% der Fälle.

5. Weiterentwicklung der beiden Echinokokkusarten.

In den Organen geht die Onkosphäre nach und nach in das Finnenstadium über. Die Häkchen gehen verloren, der Inhalt verflüssigt sich, es entsteht die Echinokokkusblase. Bis zu diesem Zeitpunkt bleibt bei beiden Arten der Entwicklungsgang ähnlich. Morphologische Unterschiede sind aber jetzt schon festzustellen.

Beim Echinokokkus unilocularis bildet sich eine lamellös, geschichtete, durchscheinende Chitinmembran, der innen eine Keim- oder Parenchymschicht anliegt.

Beim Echinokokkus alveolaris besteht keine einheitliche Blasenkapsel, sondern die Entwicklung geht ausschließlich so vor sich, daß durch exogene Sprossung einzelne, durch schwieliges Bindegewebe voneinander getrennte Cysten entstehen. So kommt ein großer, wabenartiger Tumor zustande, der im Durchschnitt infolge der vielen Cysten „alveolär" gebaut erscheint. Nach Art eines bösartigen Tumors ist das Wachstum infiltrierend. Die einzelnen stecknadel- bis erbsen-, seltener haselnußgroßen Echinokokkusbläschen besitzen dieselbe Hülle.

6. Zusammensetzung der Echinokokkusflüssigkeit und ihre Veränderungen, auch bei Absterben des Echinokokkus. Immunbiologische Methoden.

Die Echinokokkenflüssigkeit ist wasserklar. Da sie letzten Endes aus dem Blut des Wirtes stammt, entspricht ihr Salzgehalt und Gefrierpunkt ungefähr diesem Blut: Spezifisches Gewicht 1009—1015. Reaktion neutral oder amphoter, zuweilen bei längerem Stehen schwach sauer. Gehalt an anorganischen Salzen 1,5%, davon die Hälfte Kochsalz. Meist enthält sie Traubenzucker, Inosit (eine zuckerartige Verbindung von der Formel $C_6H_6(OH)_6$-Hexahydrohexaoxybenzol), Bernsteinsäure an Kalk oder Natron gebunden, auch Eiweiß in geringer

Menge. Größere Eiweißuntersuchungen, wie die Kochprobe, sind bei normalen Echinokokkus negativ, die Probe mit Sulfosalicylsäure meist positiv, wenigstens beim Menschen. Bei absterbenden Parasiten, deren Wand durchlässiger wird *(Magnusson)*, ist der Eiweißgehalt höher, die Kochprobe positiv, häufig ist auch Gallenfarbstoff vorhanden. Bei ganz frischen Organen vom Schlachtvieh fand man die Sulfosalicylprobe bei kleineren Echinokokken am ersten Tag häufig negativ, sie wurde, wenn man die Organe zwei oder drei Tage liegen ließ, bisweilen positiv. *Van der Hoeden* fand bei exakten Untersuchungen mittels der feinen Spieglerschen Probe regelmäßig geringe Eiweißmengen verschiedenen Grades: Das ist insofern von Bedeutung, als es sich nur bei regelmäßigem Befund um spezifisches Eiweiß aus den Parenchymzellen des Echinokokkus handeln kann. Davon hängt die Möglichkeit von Serumreaktionen des Wirtes nach Versuchen von *Ghedini, Weinberg* u. a. ab. Also: Je älter der Echinokokkus, je durchlässiger seine Wand durch Degeneration, desto höher auch der Eiweißgehalt. Bei den großen Echinokokken des Menschen sind daher die feineren Eiweißproben, wie die Sulfosalicylsäureprobe immer positiv. Für die Diagnostik ist aber die gröbere Kochprobe empfehlenswerter: ist sie negativ, so stammt der Cysteninhalt mit größter Wahrscheinlichkeit von einem Echinokokkus, wenn nicht eine Hydronephrose vorliegt. Ist sie positiv, dann ist sie nicht entscheidend. Bei infiziertem und vereitertem Echinokokkus ist der Eiweißgehalt natürlich am größten. Nach *Mehlhose* geht der Eiweißgehalt parallel dem Bakteriengehalt.

Daß der Traubenzucker neben Inosit, welcher so häufig im Echinokokkus des Menschen gefunden wird, aus der Leber stammt *(Leuckart)*, ist sicher. Bei anderen Lokalisationen des Echinokokkus wird er fast immer vermißt *(Naunyn, Recklinghausen)*. Neben der Bernsteinsäure kann der Echinokokkus noch Leucin, Tyrosin, Cholesterin und Gallenfarbstoffe enthalten. Es sind das wieder Anzeichen abnormer Durchlässigkeit der Echinokokkenwand. Die neueren Untersuchungen *Flößners* ergaben in ganz frischer Echinokokkenflüssigkeit bei Fehlen von Traubenzucker nur „Glykogen in merklicher Menge“ und einige Aminosäurederivate. Bernsteinsäure und Traubenzucker wurde auch schon in manchen Fällen von Degeneration vermißt. Nicht selten findet man beim Menschen nur die äußeren Schichten eines lebenden Echinokokkus mit Galle imbibiert, die inneren Schichten und die Flüssigkeit sind frei. Es ist wahrscheinlich, daß diese Erscheinung erst dann auftritt, wenn der Echinokokkus aufhört zu wachsen, sein Inhalt stehen bleibt oder gar abnimmt durch die Degeneration der Parenchymschicht.

Damit würde der Druck auf die Gallengänge um die Wirtskapsel nachlassen, die offen in den „pericystären Spaltraum" einmünden, und Galle sich um den Echinokokkus herum ergießen. Daß trotz Gallegehalts und eitriger Beschaffenheit der Echinokokkenflüssigkeit die Skolezes noch lebensfähig sein können, beweisen *Hosemanns* Kaninchenimpfungen.

Immunbiologische Vorgänge:

Die frühere Annahme, daß Giftstoffe — Toxine oder Ptomaine — in der Echinokokkusflüssigkeit enthalten seien, wurde schon durch die Untersuchungen von *Joest*, *Kobert* u. a. widerlegt, desgleichen auch durch die neueren Tierversuche. *Joest* hat Kaninchen und Meerschweinchen größere Mengen von Echinokokkusflüssigkeit aus Cysten, die von Schafen stammten, eingespritzt, ohne bei diesen Krankheitserscheinungen auszulösen. *Mourson* und *Schlagdenhauffen* ist es nicht gelungen, bei Fröschen eine toxische Wirkung mit einem aus der Echinokokkusflüssigkeit angeblich dargestellten Ptomain zu erzielen. Die schweren, manchmal direkt tödlich toxischen Erscheinungen einschließlich Urtikaria, die beim Platzen eines Leberechinokokkus gelegentlich auftreten, erklären sich restlos durch anaphylaktischen Chok. Als Prophylaktikum dagegen gilt: die Aethernarkose, Morphium, Chloralhydrat, vor allem aber Chlorkalzium oder Afenil, ferner Atropin, als direktes Gegengift gegen die Echinokokkusflüssigkeit. Das Atropin gehört zu den pharmakodynamischen Antagonisten, d. h. zu den Arzneimitteln, welche die Angriffspunkte der anaphylaktischen Noxe im entgegengesetzten Sinn beeinflussen können. Der anaphylaktische Chok wird abgeschwächt, solange die Wirkung des Atropins anhält.

Daß besondere spezifische Stoffe (Parasiteneiweiß, Lipoide) im Echinokokkus enthalten sind und auch bei unverletzter Cyste durch Diffusion an den Wirt abgegeben werden können, geht ja schon aus der Bildung von Antikörpern im Blut, die durch die Komplementbindung *(Ghedini)* nachweisbar sind, hervor. Das Antigen stellt die Hydatidenflüssigkeit des Hammels dar.

Die nähere Erklärung der Komplementbindungsreaktion erfolgt im klinischen Teil.

Der Echinokokkus bezieht durch den „pericystären Lymphraum" hindurch seine Nahrung aus den Säften des Wirtes. Umgekehrt gibt er aber auch gewisse Abbauprodukte an diesen ab, wenigstens unter bestimmten Bedingungen. Dafür spricht ja schon die Eosinophilie des Blutes. Der anaphylaktische Chok beim Bersten eines Echinokokkus läßt mit Sicherheit annehmen, daß spezifische Stoffe vom Echinokokkus ausgeschieden werden, wenn auch in noch so geringen Mengen, welchen antigene Eigenschaften zukommen.

Ghedini wies 1906 mittels der *Bordet-Gengou*schen Komplementbindungsreaktion spezifische Antikörper im Blute nach. Die immunbiologischen Methoden beruhen eben auf dem Nachweis von Antikörpern, die dann entstehen, wenn die als Antigene wirkenden Stoffwechselprodukte des Parasiten im Wirtskörper resorbiert werden. Als Antigen dient entweder Hydatidenflüssigkeit oder auch Cystenwandextrakt. Diese Komplement-Bindungsmethode steht heute im Vordergrund aller immunbiologischer Methoden des Echinokokkennachweises. Diese Methode ist der bekannten *Wassermann*schen Reaktion analog. Sie wurde erstmalig von *Ghedini* angewandt und später von *Weinberg* weiter ausgebaut. Ihre praktische Ausführung ist recht schwierig, aber in der Hand geübter Untersucher gelingen bei angeblich 90% aller Echinokokkenträger positive Resultate (*van der Hoeden*), 1925 gelang sie etwa bei 79%. Eine Zentralstelle für diese Untersuchungen ist die serologische Abteilung des Instituts „Robert Koch" in Berlin. Die Untersuchung auf Komplementbindung bleibt allerdings dem Speziallaboratorium vorbehalten.

Nun noch einige Methoden von praktisch geringerer Bedeutung. So beschrieb *Ascoli* die Meiostagminreaktion und *Fleig* und *Lisbonne* die *Abderhalden*sche Reaktion und den Praecipitinnachweis. Zuletzt nun noch die Intracutanreaktion. Anaphylaktische Antikörper lösen die Intracutanreaktion aus. Schon im Jahre 1887 hatte *Debove* gesehen, daß subcutane Injektion von Hydatidenflüssigkeit bei Echinokokkenträgern örtliche und allgemeine Erscheinungen auslösen. Aber es gelang erst im Jahre 1912 *Casoni* und *Botteri,* jene Beobachtungen für die Diagnostik zu verwerten.

Die Antikörper gehen nicht in die Cerebrospinalflüssigkeit über (*Weinberg*), solange nicht etwa der Echinokokkus seinen Sitz in Gehirn oder Wirbelkanal hat; sie gehen auch nicht von der Mutter auf das Kind über.

Nach Entfernung der Antigenquelle, der Echinokokken, verschwinden die Reaktionen, und zwar verschieden schnell, innerhalb von wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten. Bleiben sie bestehen, so ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß noch weitere Echinokokken vorhanden sind, die nicht entdeckt wurden. Auch die Eosinophilie geht zurück, jedoch nicht immer im gleichen Tempo, wie die Antikörper, bald schneller, bald langsamer.

Ein Absterben des Echinokokkus kann aus verschiedenen Gründen stattfinden. Das Alter an sich spielt wahrscheinlich keine große Rolle, die Lebensdauer des Echinokokkus scheint fast unbegrenzt, d. h. meist erst durch den Tod seines Wirtes begrenzt zu sein, den der Parasit gegebenenfalls selbst verschuldet. Bei einem Echinokokken-

träger wurde die Dauer dieser Krankheit 45 Jahre lang beobachtet. Es gibt allerdings auch kein Alter, in dem die Hydatide nicht gelegentlich spontan absterben kann, und es ist beim Menschen doch meist die große Cyste, die der Degeneration verfällt. Daß Echinokokken durch Traumen zugrundegehen können ist bekannt; dies wurde jedoch meist überschätzt.

Warum fehlen aber nun bei vielen Echinokokkuskranken die Reaktionen ganz, auch bei richtiger Technik der Untersuchungsmethoden?

Das kann sehr verschiedene Gründe haben. Die Echinokokken scheinen Antigen in verschiedener Menge und Wirksamkeit zu produzieren, manchmal vielleicht gar keines. Häufiger ist es wohl, daß das Antigen zwar in der Hydatide gebildet wird, ihre Wand aber nicht durchdringen kann; dann bildet der Wirt natürlich keine Antikörper. Die Durchlässigkeit der Cystenwand ist also sehr verschieden. Bei lebensfähigen, jungen Echinokokken ist sie viel geringer. So hat man des öfteren beobachtet, daß eine negative Serumreaktion nach einer Punktion oder Operation positiv, eine schwache kräftig wurde. Bei geschlossener Exstirpation des Parasiten ist das nicht der Fall. Wohl aber kann eine negative Reaktion dadurch positiv werden, daß der Echinokokkus vereitert oder daß in seiner Umgebung eine Entzündung auftritt, wodurch die Wand geschädigt und durchlässiger wird. Nach Zugrundegehen des Parasiten durch die Eiterung verschwindet die Reaktion dann wieder. Zu beobachten ist ferner, daß es sich um Gruppenreaktionen handelt: Jeder Bandwurmträger kann auf Echinokokkenantigen reagieren, andererseits reagiert das Serum von Echinokokkenkranken auf Bandwurmextrakt (*Meyer*).

II. Klinik, Diagnostik und Komplementbindungsreaktion.

Die Embryonen bohren sich, nachdem sie aus ihrer Eihülle frei geworden sind, mit Hilfe ihrer Haken in die Darmwand ein. Von hier gelangen sie über die Darmvenen in die Pfortader und in die Leber. So ist es auch zu erklären, daß die Echinokokken der Leber am häufigsten sind.

Die erste Beobachtung, eine 22jährige, ledige Landwirtstochter, stammte aus der Nähe von Kaufbeuren, also einem Bezirk, für den ein herdweises Vorkommen des Echinokokkus alveolaris bekannt ist.

Vorgeschichte: Beide Eltern und sieben Geschwister angeblich völlig gesund. Außer Masern nie ernstlich krank gewesen. November 1937 erkrankte die Patientin unter Schmerzen in der Lebergegend an Gelbsucht. Der Stuhl sei durchfällig und von grauweißer Farbe, der Urin dunkel gewesen. Da die Gelbsucht nicht zurückging und eine starke

Müdigkeit hinzukam, erfolgte Einweisung in die II. Medizinische Klinik am 3. 2. 38.

Befund: Guter Kräfte- und Ernährungszustand. Icterus universalis. Herz und Lunge ohne Befund. Die Leber steht zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens rechts, in der Linie alba, und nach links handbreit unterhalb des Rippenbogens. Milz fühlbar, vergrößert.

Temperaturen normal. Urin: Eiweiß und Zucker negativ, Urobilinogen und Urobilin +, Bilirubin +, Bilirubin im Serum ++, 3,5 mg %. Takata Ara ++ (Leberfunktionsprüfung mit Takatareagens, diese besteht aus einer Sublimatlösung und einer neutralen Fuchsinlösung. Bei manchen Leberkrankheiten ist Takata Ara positiv). Blutkörperchensenkung 74/111, WaR-, Blutbild: Hämoglobin 65%, Erythrozyten 4,02 Millionen, Leukozyten 14000, Eosinophile nur 2%.

Sämtliche diagnostische Untersuchungen (Magenfunktionsprüfung, Breipassage, Gallenblasendarstellung) zeigen keinen krankhaften Befund. Die Leeraufnahme des Bauches zeigt Kalkschatten im Bereich der Lebergeschwulst.

Sonst völliges Wohlbefinden, ausgezeichneter Appetit, keine Gewichtsabnahme. Mitte Januar Nasenbluten und Hautjucken. Die Komplementbindungsreaktion wird angestellt und fällt zweimal negativ aus. Auch die Kutanreaktion mit Echinantigen ist eindeutig negativ. Eine mehrmalige Blutbildkontrolle zeigt keine stärkere Eosinphilie als 2%.

Trotzdem wird nach den Erfahrungen anderer Fälle an der Vermutungsdiagnose Echinokokkus festgehalten und die Probelaparotomie beschlossen. Dieselbe wird nach gründlicher Vorbereitung mit Kalzium- und Traubenzuckerinjektionen am 18. 2. 38 in der hiesigen Klinik vorgenommen.

Der Operationsbefund ergibt: Auf der gesamten Leberoberfläche und -unterfläche verstreut zahlreiche erbsen- bis pfennigstückgroße, weißlich-gelbe, flache Knoten, die das Bild karzinomatöser Lebermetastasen so typisch darstellen, daß die Vermutungsdiagnose Echinokokkus auf Grund dieses autoptischen Befundes wieder fallen gelassen wird. Vorsichtshalber wird eine Probeexcision aus einem der Knoten entnommen.

Histologische Untersuchung: Echinokokkus alveolaris.

Die Kranke stirbt noch am Abend des Operationstages an den Folgen einer Nachblutung in die Bauchhöhle, sowie an Kreislaufschwäche.

Die Obduktion ergibt folgenden Befund: Echinokokkus alveolaris der Leber mit fibrinöser, zum Teil auch fibrös-adhäsiver Perihepatitis. Multiple erbsen- bis faustgroße Zerfallshöhlen im rechten Leberlappen mit hämorrhagisch-eitrigem Inhalt. Walnußgroßes Infiltrat an der

Leberpforte mit hochgradiger Kompression des Ductus hepaticus, Durchbruch und Verschluß desselben. Membranen und hirsekorn- bis kleinerbsengroße Tochterblasen in den intrahepatischen Gallengängen und Pfortaderästen.

Der zweite Fall betraf eine 51jährige Bademeistersfrau aus Imst in Tirol. Sie hatte immer viel mit Tieren — Rindern, Schafen, zeitweise auch mit Hunden — zu tun.

Die Familienanamnese weist nur eine lungenkranke Schwester auf. Ehemann, zwei Geschwister und fünf Kinder sind gesund.

Eigene Vorgeschichte: Vor fünf Jahren Uterusexstirpation wegen Myomatose. Sonst nie ernstlich krank. Seit Oktober 1937 Schmerzen und Völlegefühl im rechten Oberbauch, kein Erbrechen. Abmagernng trotz guten Appetits, keine Gelbsucht, keine Koliken. Wird am 24. 2. 38 vom Hausarzt unter der Annahme eines Hypernephroms in die Chirurgische Klinik eingewiesen.

Befund: Genügender Allgemeinzustand, kein Ikterus, Urin ohne Befund. Temperaturen normal. Im rechten Oberbauch tastet man durch die dicken Bauchdecken eine schätzungsweise faustgroße Geschwulst, von der sich nicht mit Sicherheit sagen läßt, ob sie dem rechten Leberlappen oder der rechten Niere angehört. Linker Leberlappen, Milz, Herz und Lungen ohne Befund.

Das Blutbild ergibt 88% Hämoglobin, 4,54 Millionen Erythrozyten, 5000 Leukozyten. Im Ausstrich 3% Eosinophile.

Die röntgenologische und urologische Untersuchung ergibt, daß der tastbare Tumor dem rechten Leberlappen angehört. Magen-Darmpassage: Linksverdrängung des Magens, sonst ohne Befund.

Zum Ausschluß eines Echinokokkus wird eine intrakutane Echinantigenreaktion gemacht. Sie fällt sowohl als Frühreaktion nach zehn Minuten, wie auch als Spätreaktion nach 24 Stunden stark positiv aus.

Die Laparotomie ergibt: Im rechten Leberlappen eine etwa faustgroße, derbe Geschwulst. Ihre Oberfläche ist kleinhöckerig, gelblichbraun. Auch an anderen Stellen des rechten Leberlappens finden sich noch kleinere Knoten von ähnlicher Beschaffenheit. Der linke Leberlappen ist frei. Auf Grund der anderen Fälle wird nicht die Diagnose Karzinosis, sondern Echinokokkus gestellt. Da eine Radikaloperation nicht in Frage kommt, wird nur eine Probeexcision entnommen und der Eingriff als Probelaparotomie beendet.

Die histologische Untersuchung ergibt Echinokokkus alveolaris mit starker chronischer Entzündung und Umbau des Lebergewebes in der Umgebung.

Der Heilverlauf war glatt, zwei Monate später schrieb die Kranke, sie fühle sich sehr wohl und habe sich sehr gut erholt.

Der dritte Kranke war ein 13jähriger Schüler, der in Peiting aufgewachsen war. Dieser Ort liegt in der Nähe von Memmingen.

Vorgeschichte: Immer gesund, bis er mit elf Jahren an einer Rippenfellentzündung erkrankte. Bei dieser Gelegenheit stellte der behandelnde Arzt eine starke Lebervergrößerung fest. Der Hausarzt wies ihn deshalb unter dem Verdacht auf Leukämie in die chirurgische Klinik ein.

Befund: Blasser Junge in mäßigem Allgemeinzustand. Kein Ikterus, Urin ohne Befund. Die rechte Lungengrenze ist vorn und hinten stark nach oben verlagert. Herz und Lungen ohne Befund. Milz nicht tastbar. Die Leber ist ungeheuer vergrößert und nimmt den größten Teil des Bauchraumes ein Der untere Rand reicht bis weit unterhalb des Nabels. Die Oberfläche ist glatt. Das Blutbild ohne Befund, außer einer Leukozytose von 10300. Keine Eosinophilie.

Eine Röntgenaufnahme des Abdomens zeigt im Bereich des riesig vergrößerten Leberschattens wolkige Kalkeinlagerungen. Magen-Darmpassage ohne Befund.

Leider wurde keine spezifische Echinokokkenreaktion angestellt in Hinblick auf eine Probelaparotomie.

Die Operation ergibt: Eine riesige Leber, die mit weißlichen, leicht höckerigen, derben Geschwulstmassen übersät ist.

Diagnose: Echinokokkus alveolaris.

Als zur Sicherung derselben eine Probeexcision vorgenommen wird, gerät man in eine wohl faustgroße Zerfallshöhle, aus der sich sehr viel gelbgraue, trübe Flüssigkeit entleert. Um eine Verklebung der Serosa der Leber mit der vorderen Bauchwand zu erzielen, wird erstere oberflächlich koaguliert. Teilweiser Verschluß der Bauchdecken.

Die histologische Untersuchung ergibt Echinokokkus alveolaris.

Der Junge erholte sich zwar in den nächsten Tagen leidlich von dem schweren Eingriff, wurde aber von den Eltern nach Hause genommen. Zu Hause erholte sich der Junge, sodaß er sogar nach einem Jahr das Bett verlassen konnte. Zwei Fisteln blieben bestehen. Nach Angaben des Vaters kam der Kranke angeblich durch unstillbares Nasenbluten am 10. 6. 37 ad Exitus.

Der vierte Kranke war ein 18jähriger landwirtschaftlicher Arbeiter aus Dorwang.

Nie ernstlich krank gewesen, hatte immer viel mit Tieren zu tun.

Befund vom 14. 5. 39: Der Leib ist im allgemeinen weich und nicht druckempfindlich, nur in der Lebergegend, unterhalb des rechten Rippenbogens ist eine deutliche Vorwölbung sichtbar, die sich hart anfühlt und etwas druckempfindlich ist. Im Krankenhaus (auswärts) wurde diese tumorartige Vorwölbung, da sie damals auch deutliche

Fluktuation aufwies, punktiert, wobei ungefähr ein Liter klare, etwas gelblich gefärbte Flüssigkeit entleert wurde. Nach der Punktion war der Leib völlig weich und nirgends druckempfindlich. Die Punktion wurde seinerzeit dreimal wiederholt, da das Exsudat sich stets nach einigen Wochen wieder ansammelte und auch jetzt noch vorhanden ist. Der Urin ist klar, der Gang ungestört.

Befund vom 17. 8. 39: In der Lebergegend, also unterhalb des rechten Rippenbogens, ist eine starke Vorwölbung sichtbar. Diese Vorwölbung entspricht einer nahezu mannskopfgroßen Geschwulst, die nach links etwa zwei Finger breit über die Mittellinie nach unten bis in die Höhe des vorderen oberen Hüftdorns reicht und nach oben in die Leberdämpfung übergeht. Der Klopfschall ist über der ganzen Geschwulst gedämpft, außerdem läßt sich das Symptom der Fluktuation erzeugen. Im Stehen ergibt sich eine leichte Verbiegung des Körpers nach rechts, ähnlich wie bei Skoliose; sie ist aber nicht durch eine Verkrümmung der Wirbelsäule hervorgerufen, sondern lediglich durch den Tumor, durch den die unteren Rippen vorgetrieben werden und die Tailleneinziehung erreicht wird.

Urin klar, von gelblicher Farbe. Außer der Haltung ist auch der Gang etwas beeinflußt.

Eine angestellte Komplementbindungsreaktion fiel negativ aus. Die Nierenuntersuchungen ergaben keinen krankhaften Befund.

Befund vom 18. 9. 39: Uebereinstimmend mit dem Befund vom 17. 8. Rechter Oberbauch sehr stark vorgewölbt durch eine prall gespannte Geschwulst, Fluktuation ist nachweisbar. Eine Punktion wird infolge ihrer Gefährlichkeit nicht ausgeführt. Leider verließ der Patient gegen unseren Willen die Klinik.

Als fünfter Krankheitsfall sei ein sehr seltener Fall aus der Klinik erwähnt.

Es handelt sich dabei um einen 50jährigen Kaufmann, der von Isny (Allgäu) am 18. 7. 34 in die Chirurgische Klinik verlegt wurde. Als Diagnose wurde Ostitis fibrosa cystica im Bereich der rechten Beckenschaufel, des Scham- und Sitzbeines und des rechten Hüftgelenks gestellt. Am 20. 7. 34 wurde der Patient von Herrn Geheimrat *Lexer* operiert.

Operationsbericht: Der Trochanter maj. erscheint als brüchige, bröckelige Knochenmasse, ebenso der Schenkelhals. Dabei quillt reichlich gelblicher, dicker Eiter aus der Gegend des Hüftgelenks. Dieses wird nun freigelegt, Kopf und Pfanne sind nicht zu unterscheiden. Mit breitem geraden Meißel wird der Trochanter abgetragen und mit weiteren Meißelschlägen versucht, das zerstörte Hüftgelenk von Gelenkkopf und Schenkelhals abzutrennen. Mit einer großen Knochen-

faßzange können die zerstörten Teile gefaßt und herausgezogen werden. Aus der Tiefe dringt weiter reichlich gelber Eiter hervor, vermischt mit blasenförmigen, weichen Gebilden von Hirsekorn- bis Taubeneigröße. Die Beckenschaufel wird nunmehr freigelegt. Diese ist an mehreren Stellen muldenförmig vertieft. In diesen Vertiefungen sitzen größere Blasen, die als Echinokokkusblasen anzusprechen sind. Mit dem Meißel werden diese Knochenstellen entfernt. (Auszug aus dem Operationsbericht.)

Am 21. 7. 34 trat Kreislaufschwäche ein und kam ad exitum.

Die mikroskopische Untersuchung ergab Echinokokkus. Die Frage ob Echinokokkus unilocularis oder multilocularis wurde nicht geklärt.

Der Ausgangspunkt war wahrscheinlich ein primär im Gebiete des Acetabulums sitzender Echinokokkus unilocularis.

Da die Diagnose Echinokokkus in diesem Falle zum ersten Male bei der Operation gestellt wurde, war auch hier leider keine immunbiologische Untersuchung angestellt worden.

Wie man sieht, hat in allen Fällen die Diagnostik Schwierigkeiten bereitet.

Die Hauptschwierigkeit besteht darin, daß sämtliche Symptome, die auf die Erkrankung mit Echinokokkus hindeuten, nur in einem Teil der Fälle vorhanden sind. Man darf sich also nicht durch das Fehlen des einen oder anderen Symptoms irre machen lassen, sondern muß das Gesamtbild des Falles unter Berücksichtigung aller Anzeichen werten.

Der Ikterus ist ein verhältnismäßig häufiges Symptom, das nach *Posselt* in 85—90% der Fälle vorhanden ist. Die Schwere des Ikterus steht in auffallendem Mißverhältnis zum Allgemeinbefinden und dem gut bleibenden Appetit.

Ganz allgemein sind die subjektiven Beschwerden gering, so daß die Kranken erst spät in ärztliche Behandlung kommen.

Auf ein weiteres Symptom hat *Friedrich* hingewiesen: Es ist dies die im Röntgenbild nachweisbare Verkalkung des in der Leber wachsenden Echinokokkus.

Erst mikroskopisch konnte auch in unseren Fällen die Diagnose einwandfrei gesichert werden.

Die Komplementbindungsreaktion und die Intracutanreaktion mit Echinantigen sind also bei negativem Ergebnis keineswegs zuverlässig.

Von unseren 5 Fällen waren in 3 Fällen immunbiologische Untersuchungen angestellt worden. Von den 3 Fällen hatten alle bei der Untersuchung auf Komplementbindung ein negatives Ergebnis und nur bei 1 Fall war die intracutane Echinantigenreaktion positiv.

Anschließend nun einige Erläuterungen zur Komplementbindungsreaktion.

Zur Ausführung der Komplementreaktion sind folgende Substanzen erforderlich:

1. das zu untersuchende Serum bzw. Punktat oder der zu untersuchende Liquor,
2. die Echinokokkusflüssigkeit als Antigen,
3. das Komplement (Alexin), d. h. frisches Meerschweinchenserum,
4. die Hammelblutkörperchen,
5. das Antihammelbluthämolysin von vorbehandelten Kaninchen (Amboceptor).

3, 4 und 5 stellen das hämolytische System dar.

Zur Beurteilung der Untersuchungsergebnisse ist zu bemerken:

Positiv ist das Ergebnis dann, wenn die Hämolyse gehemmt wird.

Negativ, wenn die Untersuchungsröhrchen vollständige Hämolyse zeigen oder auch wenn die Hämolyse unvollständig gehemmt ist.

Nach Untersuchungen von *Kurt Steinert* in der veterinärpolizeilichen Anstalt in Oberschleißheim hat sich von den zur Feststellung der Echinokokkenkrankheit vorgeschlagenen Untersuchungsmethoden die Komplementbindungsmethode am besten bewährt. Die Veterinärpolizeiliche Anstalt in Oberschleißheim erhielt seit Jahren von den verschiedenen bayerischen Krankenanstalten das Material von Menschen zur Untersuchung auf Echinokokkus. Die Untersuchung wurde mit der Komplementbindungsmethode nach der von *Schütz* und *Schubert*, für die Erkennung der Rotzkrankheit angegebenen Methode modifiziert, nach *Mießner* gemacht. Die Anstalt verwendete dabei auch das Serum eines Kranken, bei welchem ein Echinokokkus operativ entfernt wurde, als Kontrolle.

Es wurden dabei in der Zeit vom 1. Januar 1924 bis Juni 1927 70 Untersuchungsproben von Menschen mittels der Komplementbindungsmethode auf das Vorliegen von Echinokokkus geprüft, welche von 56 Kranken stammten.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen zeigt die nachstehende Übersicht:

Jahr	Zahl der Kranken	Kranke mit + Befund	Kranke mit — Befund
1924	6	—	6
1925	16	5	11
1926	23	5	18
1927	11	1	10
Summe	56	11	45

Die Komplementbindungsreaktion hatte also ein positives Ergebnis bei 11 Kranken. Hievon wurden in 5 Fällen bei der Operation ein oder mehrere Echinokokkuscysten entfernt, in 4 Fällen konnte eine Operation nicht vorgenommen werden, in 1 Falle wurde der Echinokokkus als Nebenbefund entdeckt; da der Kranke keine Beschwerden hatte, lehnte er einen operativen Eingriff ab. In 1 Falle wurde ein Cysticercus cellulosae bei der Operation festgestellt. Der positive Ausfall der Probe also durch die Gruppenreaktion bedingt.

In einem der Fälle konnten schon nach sieben Monaten nach der Operation spezifische Antikörper im Blute nicht mehr nachgewiesen werden.

Von den Untersuchungen mit negativem Befund zeigten die Blutproben von vier Kranken eine teilweise Hemmung der Hämolyse. Die nachfolgend vorgenommenen Operationen bestätigten das negative Ergebnis. Bei diesen Kranken fanden sich Gewebsgeschwülste (Lungensarkome, Karzinomatose der Serosa der Leber und der Gallenblase, Sarkom des Mesenteriums mit Ascites).

Bei den vollständig negativen Befunden ist das Ergebnis der klinischen Behandlung bekannt und stimmte mit der Untersuchung überein. Es wurde hier in keinem Falle bekannt, daß die Komplementbindungsreaktion versagt hätte.

Eine Zusammenstellung im Jahre 1925 bringt *Jaffé* und ergab von den bis zu dieser Zeit veröffentlichten Fällen von nachgewiesener Infektion bei 394 Echinokokkuskranken in 15% der Fälle eine negative, in 6% eine schwach positive bzw. zweifelhafte und in 79% eine deutlich positive Komplementreaktion.

III. Ergebnis und Zusammenfassung.

Ueberblickt man noch einmal kurz das über die immunbiologischen Methoden herbeigebrachte Tatsachenmaterial, so ergeben sich folgende Schlüsse:

Die *Abderhalden*sche-, die Meiostagmin- und Präcipitationsreaktion sind für die Diagnostik unbrauchbar.

Dagegen bedeuten die Komplementbindungsmethode sowie die Intracutanreaktion am echinokokkenkranken Menschen (oder Tier), die beide stets gleichzeitig, wie in einem unserer Fälle, zwecks gegenseitiger Bestätigung ausgeführt werden sollen, recht wertvolle Hilfsmittel für die Erkennung der Echinokokkeninfektion.

Zusammenfassung
der Ergebnisse über die Komplementreaktion.

1. Von allen Autoren wird als sicher für die Infektion mit Echinokokkus eine deutlich positive Komplementbindungsreaktion angesehen, ausgenommen die Gruppenreaktion bei Vorliegen von Cysticercus cellulosae und Tänien.

2. Wie sich aus unseren Fällen und anderen Krankheitsfällen ergibt, ist ein negatives Resultat nicht beweisend dafür, daß kein Echinokokkus vorliegt.

3. Ungefähr 10% der Fälle sind immer als glatte Versager zu berücksichtigen, die durch Nichtbildung des Antigens oder durch die Unmöglichkeit desselben durch die Echinokokkenwand durchzudringen bedingt sind.

Herrn Oberarzt Dr. *Schörcher* möchte ich hier für die gütige Ueberlassung der Arbeit und Herrn Prof. Dr. *Magnus* für die Uebernahme des Referates meinen ergebensten Dank aussprechen.

Inhaltsverzeichnis

I. Allgemeines über den Echinokokkus.
   1. Geschichtliches.
   2. Echinokokkusarten und geographische Verbreitung.
   3. Alter der Echinokokkuskranken.
   4. Infektionsvorgang.
   5. Weiterentwicklung der beiden Echinokokkusarten.
   6. Zusammensetzung der Echinokokkusflüssigkeit und ihre Veränderungen, auch bei Absterben des Echinokokkus. Immunbiologische Methoden.

II. Klinik, Diagnostik und Komplementbindungsreaktion.

III. Ergebnisse und Zusammenfassung.

Literaturverzeichnis

Ascoli: Die spezifische Meiostagminreaktion. Münch. Med. Wschr. 1910, S. 62.

Becker: Die Verbreitung der Echinokokkenkrankheit in Mecklenburg. Bruns Beiträge, Bd. 56, 1907.

Blumenthal G. und *E. Unger:* Serologische und klinische Mitteilungen zur Diagnose der Echinokokkenkrankheit. D. Med. Wschr. Jgg. 49, Nr. 16, S. 512 bis 514, 1923.

Botteri Ivan H.: Die Bedeutung der frühen und späten Hautreaktion bei Echinokokkose. Lijecn. Vjesn 51, S. 201—205, 1929.

F. Bühler und *H. v. Haselbach:* Zur Diagnostik des Echinokokkus alveolaris. Münch. Med. Wschr. 1938, S. 1665.

Debove: De la pathogenie de l'urticaire hydatique. Compt. rend. acad. d. soc. 19. Dez. 1887 st. Soc. med de hop, 9. März 1888, S. 113.

Deusch: Zur spezifischen Diagnostik der menschlichen Echinokokkenerkrankungen, insbesondere mittels der Intracutanreaktion. D. Med. Wschr. 1925, Nr. 32.

— Zur spezifischen Intracutandiagnostik der Echinokokkenerkrankung. D. Med. Wschr. 1926, Nr. 21.

Fleig et *Lisbonne:* Recherche sur un serodiagnostic du kyste hydatique par la méthode des prepitines. Compt. rend. soc. biol. 1907, S. 1198.

Ghedini und *Zamorani:* Versuche über die durch helminthische Produkte hervorgerufene Anaphylaxie. Zentralblatt f. Bakteriol. 55.

Hosemann, Schwarz, Lehmann, Posselt: Die Echinokokkenkrankheit. N. D. Chir. 40, 1928.

Jaffé: Serologische Reaktionen. D. Med. Wschr. 1925, Nr. 28.

Leuckardt: Die Blasenbandwürmer und ihre Entwicklung. Gießen 1894.

Sehinz-Baensch-Friedl: Lehrbuch der Röntgendiagnostik. 1. Bd., 3. Aufl., 1932.

Steinert Kurt: Zur Serodiagnostik der Echinokokkenkrankheit beim Menschen. Münch. Med. Wschr. 1928, Nr. 9, S. 389.

Weinberg: Serodiagnose de l'Echinococcose. Annales de l'Institut Pasteur 1909. Ref. Münch. Med. Wschr. 1909, Nr. 42.

Lebenslauf

Ich, Johann Maier, wurde am 4. April 1911 in Wasserburg a. Inn als Sohn der Arbeitersheleute Johann Maier und Anna, geb. Mitterwieser geboren.

Von 1921 bis 1927 besuchte ich die Realschule zu Wasserburg a. Inn, von 1927 bis 1930 die Oberrealschule zu Rosenheim, die ich mit der Reifeprüfung verließ. Im Sommer 1932 bestand ich in München die ärztliche Vorprüfung. Das Staatsexamen habe ich am 25. November 1935 in München abgelegt.